

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/039454 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61P 17/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012097

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 50 646.9 30. Oktober 2002 (30.10.2002) DE  
202 17 814.5 18. November 2002 (18.11.2002) DE  
10/353,056 29. Januar 2003 (29.01.2003) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECHNOLOGY [CH/CH]; Baarerstr. 77, CH-6302 Zug (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMID, Hans, W.  
[CH/CH]; Riedmatt 5, CH-6303 Zug (CH).

(74) Anwälte: WEICKMANN, Franz, Albert usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORMULATIONS CONTAINING MELATONIN, GINKGO BILOBA, AND BIOTIN

(54) Bezeichnung: FORMULIERUNGEN ENTHALTEND MELATONIN, GINKGO BILOBA UND BIOTIN

(57) Abstract: The invention relates to a composition containing a combination of melatonin, ginkgo biloba, and biotin as active substances. Said composition is particularly suitable for producing formulations used for topical application in hair.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe eine Kombination von Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin enthält. Die Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung von Formulierungen für die topische Anwendung im Haar.

WO 2004/039454 A1

## FORMULIERUNGEN ENTHALTEND MELATONIN, GINKGO BILOBA UND BIOTIN

**Beschreibung**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe eine Kombination von Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin enthält. Die Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung von Formulierungen für die topische Anwendung im Haar.

10

Die Verwendung von Melatonin zur positiven Beeinflussung des Haarwachstums ist bekannt. Melatonin besitzt dank der selektiven Interaktion mit proliferierenden Zellen der Haarfollikel, welche das Wachstum der Haare steuern, eine stimulierende Wirkung auf das Haarwachstum. Diese stimulierende Wirkung kann bei der Verwendung verschiedener Konzentrationen an Melatonin beobachtet werden.

15

US-Patent 5,952,373 beschreibt ein Verfahren zur Hautbehandlung, bei dem eine Zusammensetzung aufgebracht wird, die als Wirkstoff ein oder mehrere Flavonoide enthält. Es findet sich kein Hinweis auf die Verwendung von Melatonin als Wirkstoff zur Verbesserung des Haarwachstums.

20

US-Patentanmeldung US 2002/0061870 offenbart eine Zusammensetzung zur Linderung von Hörverlust oder Tinnitus. Diese Zusammensetzung, die Form einer Tablette verabreicht wird, enthält eine Vielzahl von Wirkstoffen, darunter gegebenenfalls auch Melatonin, Biotin oder Ginkgo Biloba. Ein Hinweis auf die Verwendung zur Verbesserung des Haarwachstums bzw. auf eine topische Applikation findet sich nicht.

25

30

Überraschenderweise wurde im Rahmen der zur vorliegenden Erfindung führenden Untersuchungen festgestellt, dass der Zusatz von Ginkgo Biloba

und Biotin bei gleichzeitiger Anwendung mit Melatonin die Wirkung von Melatonin verstärken und die Retention von Melatonin auf der Kopfhaut-Oberfläche erhöht wird.

5 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe (a) Melatonin oder ein Derivat davon, (b) Ginkgo Biloba als Extrakt oder/und einen oder mehrere Inhaltsstoffe davon und (c) Biotin enthält. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise eine topische Formulierung, die für pharmazeutische oder/und kosmetische  
10 Anwendungen, insbesondere zum Aufbringen auf die Kopfhaut, geeignet ist.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält eine Kombination von Wirkstoffen. Die erste Komponente dieser Kombination ist Melatonin oder  
15 ein Melatonininderivat. Melatonininderivate werden vorzugsweise ausgewählt aus 5-Methoxytryptamin, 5-Methoxytryptophan, 5-Methoxytryptophol, 5-Methoxyindol-3-essigsäure und 6-Hydroxy-Melatonin. Neben diesen Substanzen können auch physiologisch akzeptable Salze, Ester und Komplexverbindungen davon eingesetzt werden.

20 Die zweite Komponente der Zusammensetzung ist Ginkgo Biloba. Ginkgo Biloba besitzt einen positiven Einfluss auf verschiedene Stoffwechselfunktionen. Eine weitere vorteilhafte Eigenschaft von Ginkgo ist die Verstärkung des Radikalfängerpotenzials. Bevorzugt wird ein Ginkgo  
25 Biloba als Extrakt, insbesondere als Trockenextrakt, oder/und ein oder mehrere Inhaltsstoffe davon verwendet. Besonders geeignet zur Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sind Trockenextrakte aus Ginkgo-Blättern.

30 Eine weitere Komponente der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist Biotin. Biotin entfaltet seine Wirkung beispielsweise als Coenzym im

Fettsäuren- und Aminosäurenstoffwechsel, z.B. bei Transcarboxylierungsreaktionen.

Die Konzentration der Wirkstoffe in der Zusammensetzung kann - je nach Anwendung - in breiten Bereichen variiert werden. Günstigerweise liegen die Konzentrationen der Wirkstoffe jeweils unabhängig im Bereich zwischen 0,0001 % (Gewicht) bis 1 % (Gewicht) bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Die Konzentration von Melatonin oder einem Melatoninderivat ist vorzugsweise 0,001 % (Gewicht) bis 0,01 % (Gewicht). Die Konzentration von Ginkgo Biloba ist vorzugsweise 0,01 % (Gewicht) bis 0,1 % (Gewicht). Die Konzentration von Biotin ist vorzugsweise 0,002 % (Gewicht) bis 0,05 % (Gewicht).

Pro Applikation werden bevorzugt etwa 0,001 mg bis etwa 10 mg, bevorzugt etwa 0,01 mg bis etwa 1 mg Melatonin bzw. Melatonin-Derivat verabreicht.

Die drei Wirkstoff-Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung entwickeln ein Wirkungsprofil, welches das Haarwachstum fördert, einen Alterungsschutz bereitstellt, die Haardicke verbessert oder/und die Telogenrate reduziert. Die Melatoninwirkung am Haarfollikel wird durch die Kombination mit Ginkgo Biloba und Biotin überraschenderweise verstärkt. Somit können auch sehr niedrige Konzentrationen an Melatonin, beispielsweise etwa 0,001-10 mg, bevorzugt etwa 0,01-1 mg pro Applikation, mit zufriedenstellender Wirkung eingesetzt werden.

Die Kombination von Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin kann in einem geeigneten Trägersystem verabreicht werden. Vorzugsweise sind die Wirkstoffe gelöst oder/und dispergiert in einem flüssigen, halbfesten oder festen Trägersystem enthalten. Beispiele für geeignete Trägersysteme sind Flüssigkeiten wie Wasser oder wässrige Pufferlösungen, physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel wie Ethanol oder Kombinationen

davon, Öl-Wasser-Emulsionen, Wasser-Öl-Emulsionen, Fette, Polyethylenglykole, Propylenglykole, Glycerin, Emulgatoren oder Kombinationen davon sowie andere in pharmazeutischen und kosmetischen Formulierungen verwendete Träger- oder Hilfsstoffe.

5

Die Verwendung eines wässrigen Trägersystems, d.h. eines Trägersystems mit einem Wassergehalt von 50 % (Gewicht) oder mehr, insbesondere von 60 % (Gewicht) oder mehr, ist bevorzugt. Der pH-Wert eines wässrigen Trägersystems wird vorzugsweise in einem Bereich zwischen pH 3 und pH 6, besonders bevorzugt im Bereich von pH 3,5 und pH 4, eingestellt.

10

Diese Trägersysteme ermöglichen vorteilhafterweise eine gezielte Wirkstoffabgabe an das Haarfollikel. Dadurch wird die Wirkstoffplatzierung im Haarfollikel optimiert. Weiterhin kann durch das Trägersystem eine gesteuerte Absorption der Wirkstoffe Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin ermöglicht werden.

15

Die Verarbeitung von Melatonin mit Ginkgo Biloba und Biotin in geeigneten Trägersystemen kann darüber hinaus zu einer Verhinderung oder Verzögerung der Melatoninresorption führen. Dadurch wird der normale humane Plasmaspiegel nicht beeinflusst. Zudem kann eine länger anhaltende Wirkung der Wirkstoffe erzielt werden.

20

Durch Formulierung in einem Trägersystem können stabile Formulierungen erhalten werden, die in der Kosmetik, insbesondere in Form kosmetischer Lösungen, verwendet werden.

25

Bei Verwendung von speziellen Formulierungssystemen, wie Liposomen, Nanosomen oder festen Einschlussträgern, wie Agarose, können Zusammensetzungen erhalten werden, die eine kontrollierte Abgabe von zumindest einem der Wirkstoffe, insbesondere von allen Wirkstoffen, erlauben.

30

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich insbesondere für pharmazeutische oder/und kosmetische Anwendungen beispielsweise im Haar. Die Zusammensetzungen können als Lösung, Suspension, Emulsion, Mikroemulsion, Nanosystem, Creme, Gel, Lotion, Spray, Schaum oder Salbe oder in jeder anderen für topische Anwendungen geeigneten Form vorliegen. Sie werden üblicherweise in einem Verpackungs- oder Anwendungssystem ausgewählt aus Tuben, Flaschen, Sprayflaschen, Pflastern, Schwämmen und Textil- oder Kunststoffträgern und anderen für die Applikation im Haar geeigneten Systemen eingesetzt. Ein besonders bevorzugtes Verpackungssystem sind Eindosis-Ampullen, welche eine Dosierungseinheit für eine Applikation bereitstellen. Die Ampullen können aus verschiedenen Materialien, z.B. aus Glas oder Kunststoff, gefertigt sein. Besonders bevorzugt sind Kunststoffampullen, da Kunststoffampullen eine sichere und gute Handhabung gewährleisten.

Neben den Wirkstoffen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen einen oder mehrere kosmetische oder/und pharmazeutische Hilfs- bzw. Zusatzstoffe, beispielsweise Verdickungsmittel, Mineralstoffe, Öle, Vitamine, z.B. Vitamin A, insbesondere in Form der Retinsäure, oder Duftstoffe, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate werden insbesondere zur Anwendung am Abend empfohlen und entfalten ihre Wirkung insbesondere während der Nachtstunden. Bei dieser Art von Anwendung ist die Wirkung der Zusammensetzung besonders stark. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich insbesondere zur Stimulierung der Haarfollikel und einer positiven Beeinflussung des Haarwachstums.

Die Behandlung erfolgt insbesondere in topischen, für die Anwendung im Haar geeigneten Applikationen, welche die entsprechenden, für den jeweiligen Verwendungszweck geeigneten Konzentrationen der Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zur Förderung des Haarwachstums eingesetzt werden, insbesondere zur Prävention oder/und Behandlung von Alopezie bei Männern oder bei Frauen. Besonders bevorzugte Indikationen sind die androgenetische Alopezie des männlichen Typs, die androgenetische Alopezie des weiblichen Typs, die diffuse Alopezie des männlichen Typs und die diffuse Alopezie des weiblichen Typs.

Die Erfindung wird weiterhin durch das folgende Beispiel erläutert.

10

**Beispiel:      Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen Formulierung mit den Wirkstoffen Melatonin, Ginkgo Biloba und Biotin**

Die Zusammensetzung enthält 0,05 Gew.-% Ginkgo Biloba Trockenextrakt, 0,01 Gew.-% Biotin, 0,0033 Gew.-% Melatonin sowie weitere Zusatzstoffe, Wasser und Ethanol. Der pH-Wert der Zusammensetzung beträgt zwischen 3,5 und 4.

15

## Ansprüche

1. Zusammensetzung,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass sie als Wirkstoffe  
(a) Melatonin oder ein Derivat davon,  
(b) Ginkgo Biloba und  
(c) Biotin enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass sie Melatonin oder ein Melatonin-Derivat ausgewählt aus 5-Methoxytryptamin, 5-Methoxytryptophan, 5-Methoxytryptophol, 5-Methoxyindol-3-essigsäure und 6-Hydroxy-melatonin sowie physiologisch akzeptable Salze, Ester und Komplexverbindungen davon enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass sie Ginkgo Biloba als Trockenextrakt oder/und einen oder mehrere Inhaltsstoffe davon enthält.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Konzentration oder Wirkstoffe jeweils im Bereich zwischen 0,0001 % (Gewicht) und 1 % (Gewicht) bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung liegt.



5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Wirkstoffe gelöst oder/und dispergiert in einem flüssigen,  
halbfesten oder festen Trägersystem vorliegen.
- 5 6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass sie eine kontrollierte Abgabe von zumindest einem der  
Wirkstoffe erlaubt.
- 10 7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche für  
pharmazeutische oder/und kosmetische Anwendungen.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als topische  
15 Formulierung.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8 zur Anwendung im  
Haar.
- 20 10. Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die transdermale Absorption von zumindest einem der  
Wirkstoffe steuerbar ist.
- 25 11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche als  
Lösung, Suspension, Emulsion, Mikroemulsion, Nanosystem, Creme,  
Gel, Lotion, Spray, Schaum oder Salbe.

12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in  
einem Verpackungs- oder Anwendungssystem ausgewählt aus  
Eindosis-Ampullen aus Kunststoff oder Glas, Tuben, Flaschen,  
Sprayflaschen, Pflastern, Schwämmen und Textil- oder  
Kunststoffträgern.
13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur  
Verstärkung der Haarfollikel-stimulierenden Wirkung von Melatonin  
durch den Zusatz von Ginkgo Biloba und Biotin.
14. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der  
vorhergehenden Ansprüche zur Förderung des Haarwachstums.
15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Mittels für die  
Prävention oder/und Behandlung von Alopezie.
16. Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung von Alopezie bei  
Männern.
17. Verwendung nach Anspruch 15 zur Behandlung von Alopezie bei  
Frauen.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 17,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass pro Applikation 0,001 mg bis 10 mg Melatonin verabreicht  
werden.
19. Verwendung nach Anspruch 18,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
dass pro Applikation 0,01 mg bis bis 1 mg Melatonin verabreicht  
werden.